

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

24. Juni 2019

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels

Rucaparib (ab Drittlinientherapie)

veröffentlicht am 3. Juni 2019

Vorgangsnummer 2019-03-01-D-438

IQWiG Bericht Nr. 774

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Rucaparib (Rubraca®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Rucaparib (Rubraca®) ab der Drittlinientherapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem, metastasiertem Ovarialkarzinom ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in dieser Indikation. Rucaparib gehört zur Substanzklasse der Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP)-Inhibitoren. Es ist zugelassen für Patienten mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epithelalem Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, Nachweis einer BRCA-Mutation sowie nach Vorbehandlung mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien und Kontraindikationen gegen eine weitere platinhaltige Chemotherapie. Rucaparib hat eine Conditional Marketing Authorisation der EMA erhalten. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Topotecan oder pegyliertes liposomales Doxorubicin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die zulassungskonformen Daten aus ARIEL2 und der Studie 10. Beide Studien sind einarmig.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Das umfasst die vom G-BA festgelegten Arzneimittel Topotecan und liposomales Doxorubicin, aber auch weitere wirksame Arzneimittel wie Gemcitabin oder Paclitaxel.
- Rucaparib führt zu Remissionsraten von 51%, das mediane progressionsfreie Überleben in ARIEL2 liegt bei 10 Monaten. Diese Ergebnisse sind beeindruckend.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt bei 60%, das Muster ist identisch mit den Nebenwirkungen unter Rucaparib in der Erhaltungstherapie.
- Das Dossier ist unvollständig: Es fehlen Daten zu diesen Endpunkten:
 - progressionsfreies Überleben in der Studie 10
 - Gesamtüberleben
 - Lebensqualität

Damit ist weder eine ausreichende Bewertung der Wirksamkeit für sich noch ein Vergleich gegenüber Chemotherapie oder einem anderen PARP-Inhibitor möglich.

2. Einleitung

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 7.000 - 7.500 Frauen an einem Ovarialkarzinom [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Neben allgemeinen Risiken wie Alter, Übergewicht und hormonellen Faktoren ist die genetische Prädisposition relevant. Frauen mit einer hereditären BRCA-Keimbahnmutation haben – je nachdem, ob eine BRCA1- oder BRCA2-Mutation vorliegt – bis zum 70. Lebensjahr ein Erkrankungsrisiko von 17 - 59% für ein Ovarialkarzinom. Außerdem erkranken sie rund

20 Jahre früher an Krebs als Frauen ohne entsprechende genetische Belastung. Häufigste histologische Entität sind die serösen Karzinome, sie machen etwa 80% der Fälle aus.

Die Erkrankungs- und Sterberaten sind in den letzten 15 Jahren zwar langsam gesunken, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt aber nur bei 42%. Nur im Stadium I ist die Therapie überwiegend kurativ, in den Stadien II – IV ist sie überwiegend palliativ. Die große Mehrzahl der Patientinnen wird erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

3. Stand des Wissens

Standard in der Systemtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms sind platinhaltige Arzneimittel. Empfohlen in der Erstlinientherapie wird die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Etwa drei Viertel der Patientinnen sprechen auf diese Therapie mit einer partiellen oder kompletten Remission an.

Auch im Rezidiv nach platinhaltiger Erstlinientherapie wird eine erneute systemische Therapie empfohlen. Die Wahl der Arzneimittel wird bestimmt durch die Länge des platin-freien Intervalls, Patientinnenpräferenz, Alter, Belastbarkeit, genetische Faktoren wie den BRCA-Mutationsstatus (Keimbahn oder somatisch) und die zurückliegenden Gabe von antiangiogenetischen Substanzen und anderen Faktoren.

Bei platinrefraktären Patientinnen bzw. bei Kontraindikationen zu einer platinhaltigen Chemotherapie werden in den Leitlinien unterschiedliche Arzneimittel empfohlen:

- Doxorubicin, pegyliert, liposomal
- Gemcitabin
- Paclitaxel
- Topotecan.

Eine Zusammenfassung der zugrundeliegenden Studie findet sich in [Tabelle 2](#). Dieselben Arzneimittel werden auch bei Patientinnen empfohlen, die formal platinsensitiv sind, aber aufgrund von bisherigen Nebenwirkungen oder Komorbidität nicht für eine erneute platinhaltige Therapie geeignet sind [2].

Etwa die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom hat eine homologe Rekombinationsdefizienz (HRD), d. h. einen vererbten oder erworbenen Defekt, DNS-Schäden zu reparieren. Dieser Defekt beruht wieder zu etwa der Hälfte der Patientinnen auf einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation im Tumorgewebe (somatisch mutiert). Das ist die Rationale zum Einsatz von PARP-Inhibitoren bei diesen Patientinnen. Die Liste zugelassener PARP-Inhibitoren zur Therapie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom Nierenzellkarzinom ist in [Tabelle 2](#) zusammengestellt.

Tabelle 2: PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom

Arzneimittel	Indikation	Zulassung	
		EMA	FDA
Olaparib	Erhaltungstherapie in Remission nach platinhalter Induktion	10/2014	8/2017
	Monotherapie ab ≥ 3 Vortherapien, BRCA1/2m (Keimbahn)		12/2014
Niraparib	Erhaltungstherapie in Remission nach platinhalter Induktion	11/2017	3/2017
	Monotherapie ab ≥ 2 Vortherapien		
Rucaparib	Erhaltungstherapie in Remission nach platinhalter Induktion	1/2019	4/2018
	Monotherapie ab ≥ 2 Vortherapien, BRCA1/2m (Keimbahn, somatisch)	5/2018	12/2016

Aktuell wurden auch die Daten der randomisierten SOLO3-Studie zu Olaparib versus einer Chemotherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes publiziert [9].

Tabelle 2: PARP-Inhibitoren beim fortgeschrittenen, high-grade (mäßig bis undifferenziertem), serösen Ovarialkarzinom nach Vorbehandlung mit einer platinhaltigen Chemotherapie

Studie / Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ² (HR ³)	PFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
ten Bokkel Huinink , 1997 [3]	rezidiert/ re- fraktär	Paclitaxel	Topotecan	226	13,2 vs 21,5 ⁶ n. s.	3,2 vs 5,3 ⁶ p = 0,002	9,9 ⁸ vs 14,1 n. s. ⁹
Gordon, 2001 [4]	rezidiert/ re- fraktär	Topotecan	liposomales Doxorubicin	474	17,0 vs 19,7 n. s.	n. s.	16,7 vs 24,9 p = 0,008
Mutch, 2007 [5]	rezidiert/ re- fraktär	liposomales Doxorubicin	Gemcitabin	195	11,7 vs 9,1 n. s.	3,1 vs 3,6 n. s.	13,5 vs 12,7 n. s.
Ferrandina, 2008 [6]	rezidiert/ re- fraktär	liposomales Doxorubicin	Gemcitabin	153	16 vs 29 p = 0,056	n. s.	p = 0,048
Kaye, 2012 [7]	rezidiert/ re- fraktär	liposomales Doxorubicin	Olaparib	65	18 vs 31 n. s.	7,1 vs 8,8 n. s.	
Domchek, 2016 [8]	rezidiert/ re- fraktär, BRCA1/2m, ab Viertlinie		Olaparib	153	34	6,7	
SOLO3 Penson, 2019 [9]	rezidiert/ re- fraktär, BRCA1/2m, ab Drittlinie	Chemothera- pie, nach Maßgabe des behandeln- des Arztes	Olaparib	266	51 vs 72 2,53 p = 0,002	9,2 vs 13,4 0,62 p = 0,013	n. s.
QUADRA Moore, 2019 [10]	rezidiert/ re- fraktär, BRCA1/2m, ab Viertlinie		Niraparib	463	28		
ARIEL2 Studie 10, Teil A2, Dossier	rezidiert/ re- fraktär, pla- tinsensitiv		Rucaparib	79	51	10	

¹ N - Anzahl Patienten; ² PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ gBRCA1/2 – BRCA1/2 in Keimbahn, mBRCA1/2 – BRCA1 oder 2 mutiert; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ Remissionsdauer; ⁹ n. e. – Median nicht erreicht; n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Rucaparib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat pegyliertes, liposomales Doxorubicin oder Topotecan als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Zulassungsstatus. Als äquieffektiv in randomisierten Studien sind Gemcitabin und Paclitaxel einzustufen. Die Möglichkeit der Auswahl zwischen diesen Zytostatika ermöglicht eine Patienten-individuelle Therapie unter Berücksichtigung von Komorbidität und Toxizität. Am besten wird die Situation durch eine „Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes“ wiedergegeben. In der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-3-Studie SOLO3 zu Wirksamkeit von Olaparib bestand der Vergleichsarm auf einer „Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes“ [9].

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind 2 Studien:

ARIEL2	Phase II	Datenschnitt 30. November 2015
Studie 10 Teil A2	Phase I/II	Datenschnitt 29. Februar 2016

Die Daten der beiden Studien wurden zusammen ausgewertet. Von den 106 eingeschlossenen Patientinnen erfüllt 79 das Kriterium der platinsensitiven Erkrankungen. Beide Studien sind noch nicht abgeschlossen. Datenschnitt für die Metaanalyse ist der 10. April 2017

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom. Daten liegen hierfür im Dossier nicht vor.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das mediane progressionsfreie Überleben liegt in ARIEL2 bei 11,3 Monaten. Allerdings soll dieser Endpunkt in der Studie 10 Teil A2 erst bei Studienende analysiert werden. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens ist daher unvollständig.

Die Remissionsrate liegt in ARIEL2 bei 80%, in der Studie 10 bei 62,5%.

Der Einsatz von PARP-Inhibitoren bei Patientinnen mit einem high-grade epithelialen Ovarialkarzinomrezidiv, und insbesondere bei BRCAmut, zeigt eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in mehreren Phase III Studien. Die 2-3fache Verlängerung des chemotherapiefreien Intervalls ohne Verschlechterung der Lebensqualität (Patient-Reported-Outcome) der Patientinnen führt in vielen Fällen zu einer Chronifizierung der Erkrankung, die bisher in Einzelfällen möglich war.

Darüberhinaus eine chemotherapiefreie Behandlung mit PARPi bildet einen zusätzlichen Nutzen für Patientinnen in Hinsicht der geringeren Nebenwirkungsaufreten durch Verzicht auf die Zytostatika. Hierbei zeigen verschiedene Studien die Erfahrung aus der klinischen Praxis, dass insbesondere Nebenwirkungen wie Haarausfall (Alopezie), Polyneuropathie und Fatigue von besondere Bedeutung sind. Die in Allgemeinen beim Einsatz von PARPi im Vergleich zur Chemotherapie deutlich geringer sind.

Unabhängig davon ist das progressionsfreie Intervall beim Ovarialkarzinom von großer Bedeutung, da das Rezidiv in der Regel bei diesem peritoneal dominierenden Malignom mit einer hohen Symptomlast

und hoher Morbidität verbunden ist. So bereiten der Aszites und die Peritonealkarzinose im Allgemeinen unmittelbare Beschwerden, wie Zunahme des Abdomenumfanges, Schmerzen, Subileus, Ileus, Pleuraergüsse und erfordern frühzeitige medizinische Interventionen wie Aszitespunktion oder Operationen. Diese Symptome beeinflussen die Lebensqualität der Patientinnen in hohem Maße.

In diesem Zusammenhang spielen die Erwartungen der Patientinnen eine zunehmend große Rolle. Die Expression IV Studie der Nord-Ost Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) untersuchte, welche Erwartungen Patientinnen mit Eierstock-, Eileiter- oder Bauchfellkrebs an eine Erhaltungstherapie haben. Die Daten wurden in der Erhaltungstherapie erhoben, sind aber auf alle Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung übertragbar. 2.101 Patienten aus ganz Europa haben sich an der Umfrage beteiligt, die Studie wurde 2018 erfolgreich abgeschlossen. Die Studie hat wichtige Erkenntnisse über die Bedürfnisse und Präferenzen der Patientinnen in dieser Therapiephase generiert.

Auf dem Kongress der Europäischen Gynäkoonkologischer Gesellschaft (ESGO) im Jahr 2017 wurden bereits erste Ergebnisse präsentiert [11]. Demzufolge sind die Patientinnen bereit, eine Erhaltungstherapie – sei es oral oder i.v. – über eine längere Zeit einzunehmen und weder Komedikation noch Alter schmälern diese Bereitschaft. Allerdings ergab die Umfrage auch, dass sich die Patientinnen mehr Informationen über die Therapie, insbesondere die Nebenwirkungen, wünschen.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden laut Dossier erhoben, Ergebnisse sind im Dossier nicht enthalten.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Für die Bewertung der Nebenwirkungen werden die Gesamtpopulationen der Studien ARIEL2 und der Studie 10 Teil 2A herangezogen, entsprechend 357 Patientinnen. Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 60%. Häufigste Nebenwirkungen von Rucaparib im CTCAE Grad 3/4 im Rahmen der Studie ARIEL2 waren Anämie (22%), GPT Anstieg (10%), Neutropenie (7%), Fatigue (10%), Thrombozytopenie (4%) und Übelkeit (5,0%).

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 16%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz, da die eingereichten Daten als nicht geeignet angesehen werden. Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Beteiligung von Patienten erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Rucaparib anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [12, 13].

ESMO-MCBS v1.1 Rucaparib ab Drittlinientherapie: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

PARP-Inhibitoren gehören seit vielen Jahren zu den Hoffnungsträgern der gezielten Therapie. Das Konzept einer Hemmung der intrazellulären Reparatur von Chemotherapie-induzierten DNS-Schäden ist intelligent und vielfältig anwendbar. Die bisherigen Zulassungen der EMA beschränken sich auf die Erhaltungstherapie bei Patientinnen nach platinhaltiger Induktion. Hierin weicht die EMA von der Vorgehensweise der FDA ab, die schon 2014 den PARP-Inhibitor Olaparib für die Monotherapie ab der Drittlinientherapie zugelassen hatte.

Die Daten für die frühe Nutzenbewertung von Rucaparib bei Patienten mit platin sensitivem, rezidivierendem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom, Nachweis einer BRCA-Mutation (Keimbahn oder somatisch) sowie nach Vorbehandlung mit 2 oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien und Kontraindikationen gegen eine weitere platinhaltige Chemotherapie wurden aus 2 einarmigen Studien extrahiert. Beide Studien umfassen ein größeres Patientenkollektiv, auch ohne BRCA-Mutation. Beide Studien sind nicht abgeschlossen.

Die Remissionsrate von Rucaparib in dieser Indikation liegt bei 51%, das ist ein vergleichsweise hoher Wert. Auch das mediane progressionfreie Überleben ist mit 10 Monaten relativ lang. Die Rate schwerer Nebenwirkungen liegt bei 60%, das Muster ist identisch mit den Nebenwirkungen unter Rucaparib in der Erhaltungstherapie.

Das Hauptproblem des Dossiers liegt in fehlenden Daten. Dies betrifft die folgenden Endpunkte:

- progressionsfreies Überleben mit Daten aus den beiden Zulassungsstudien
- Gesamtüberleben
- Lebensqualität

Damit ist weder eine ausreichende Bewertung der Wirksamkeit noch ein Vergleich gegenüber Chemotherapie oder einem anderen PARP-Inhibitor möglich.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren, 2019. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-035-OLI_Ovarialkarzinom_2017-11.pdf
3. ten Bokkel Huinink T, Gore M, Carmichael J et al.: Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 15 :2183-2193, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.6.2183](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.6.2183)
4. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D et al.: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol, 2001. 19(14): p. 3312-22, 2001. DOI: [10.1200/JCO.2001.19.14.3312](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3312)
5. Mutch DG, Orlando M, Goss T et al.: Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 25:2811-2818, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.09.6735](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6735)
6. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D et al.: Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 26: 890-896, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.13.6606](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.6606)
7. Kaye SB, Lubinski J, Matulonis U et al.: Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol 30 :372-379, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.36.9215](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.9215)

8. Domchek SM, Aghajanian C, Shapira-Frommer R et al.: Efficacy and safety of olaparib monotherapy in germline *BRCA1/2* mutation carriers with advanced ovarian cancer and three or more lines of prior therapy. *Gyn Oncol* 140:199-203, 2016. DOI: [10.1016/j.ygyno.2015.12.020](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.12.020)
9. Penson RT, Villalobos Valencia R, Cibula D et al.: Olaparib monotherapy versus (vs) chemotherapy for germline *BRCA*-mutated (gBRCAm) platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (PSR OC) patients (pts): Phase III SOLO3 trial. ASCO Meeting 2019, Abstract 5506. <https://meetinglibrary.asco.org/record/173435/abstract>
10. Moore KN, Secord AA, Geller MA et al.: Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 20:636-648, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30029-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30029-4)
11. Rohr I, Keller M, Chekerov R, et al. What are the expectations and preferences of patients with ovarian cancer to a maintenance therapy? A NOGGO/ENGOT-OV22 survey (expression IV) in 2101 patients. Abstract presented at: 2017 ESGO Congress; November 4-7, 2017; Vienna, Austria.
12. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
13. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. D. Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin), Prof. Dr. Jalid Sehoul (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin) und Prof. Dr. Hans Tesch, Onkologische Gemeinschaftspraxis, Frankfurt) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe



Prof. Dr. med. Anton Scharl
Präsident

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



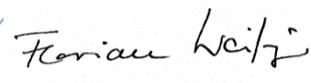
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO)

Prof. Dr. med. Jalid Sehoul
Vorsitzender